Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. R. Bauer

Ergebnisse mit der Strahlentherapie bei primären Knochensarkomen

(Osteo-, Chondro- und EWING-Sarkomen)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
WALTER HAYN
aus Pohrlitz

1965

8293

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen

Direktor: Prof.Dr.R.Bauer

Ergebnisse mit der Strahlentherapie bei primären Knochensarkomen (Osteo-, Chondro- und EWING-Sarkomen)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Walter Hayn
aus Pohrlitz

1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

D e k a n : Professor Dr.med. W. S c h u l t e

1. Berichterstatter: Dozent Dr.med. D. S c h o e n

2. Berichterstatter: Professor Dr.med. R. B a u e r

Inhaltsverzeichnis

I. Statistisches über Sarkome und Problemstellung ...S. 5

Sarkomgefährdung

Häufigkeit und Mortalität der Knochensarkome

Die Gründe für das klinische Interesse an den Knochensarkomen

II. Abklärung der Voraussetzungen zur Erfüllung der gestellten Aufgabe .....S. 7

Darlegung der Nomenklaturschwierigkeiten

Historischer Rückblick

Klassifikation der Knochensarkome

Definition und Abgrenzung der Begriffe Osteo-Chondro- und EWING-Sarkom

III. Die Behandlung der Knochensarkome .....S. 11

Gedanken zu den Ursachen der Meinungsverschiedenheiten über die optimale Therapie

1. Die Schwierigkeiten der histologischen Diagnose und Benennung
2. Die qualitativen Veränderungen (Verbesserungen) in der Behandlung
3. Die Strahlenempfindlichkeit der Geschwülste
4. Die schlechte Prognose

Die Behandlungsvorschläge im einzelnen

1. Die Radikaloperation als primäre Maßnahme
2. Die präoperative Bestrahlung nach dem Vorschlag CADE's und anderer Autoren
3. Die alleinige Radiotherapie
4. Behandlungskuriositäten

Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsaussichten

IV. Das eigene Krankengut und seine Auswertung .....S. 19

Bemerkungen zum erfaßten Zeitraum, zur Diagnosestellung und zum Begriff der Überlebenszeit

Histologie der Knochensarkome

Geschlechtsverteilung

Altersverteilung

Lokalisation

Dauer der Anamnese

Beurteilung des Therapieerfolges nach der Überlebenszeit/rate

1. ausgehend von den 4 Behandlungsgruppen

   a. Überlebenszeit und Therapieart (t-Test)
   b. Überlebenszeit und Strahlendosis
   c. Überlebenszeit und Anamnesendauer

2. vom histologischen Standpunkt

   a. Die Fünfjahresüberlebensraten bei den Osteo-, Chondro- und EWING-Sarkomen
   b. Einzelheiten von diesen Geschwülsten

Fallbeschreibung

Diskussion der Ergebnisse

V. Zusammenfassung S.51

VI. Literaturübersicht S.52

I. Statistisches über Sarkome und Problemstellung

Sarkome kommen in Europa s e l t e n vor. Bei der hohen mittleren Lebenserwartung, 1960 betrug sie in der deutschen Bundesrepublik 71,4 Jahre bei den Frauen und 66,3 Jahre bei den Männern, machen die Sarkome hierzulande nur 7 % aller Malignome aus, obwohl ihr mesenchymales Muttergewebe mit 82,5 % an der Körpermasse beteiligt ist. Die 17,5 % epithelialen Gewebe liefern mit ihren Karzinomen dagegen rund 85 % der Neoplasien. Von den restlichen 8 % bösartigen Geschwülsten entfallen 5 % auf Leukämien und 3 % auf sonstige Neubildungen (BAUER 1963).

Um eine Vorstellung von der H ä u f i g k e i t der Knochensarkome im besonderen zu vermitteln, sei die Auswertung der 780 histologisch gesicherten Sarkomerkrankungen, welche zwischen 1925 und 1959 von der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg erfaßt wurden, angeführt. In diesem Krankengut entfielen 23 % auf Knochensarkome (OTT und FREY 1961). Im Gießener Sektionsgut der Jahre 1926 - 1935 waren 22 % aller Sarkome Knochensarkome (HERZOG 1944). Absolut sind sie unter den bösartigen Geschwülsten folglich mit 1,6 % vertreten.

Mit dem letzten Hundertsatz sei noch die M o r t a l i t ä t der Knochensarkome errechnet. Im Jahre 1961 beispielsweise betrug sie bei den 54 Mill. deutschen Bundesbürgern und 118 451 Geschwulsttoten (das sind 2o,o4 % aller Todesfälle des Jahres 1961) 3 - 4 pro 1oo ooo Einwohner (BAUER und OTT 1965). Dieser Wert stimmt mit dem von COLEY (1961) für die USA geschätzten überein.

Wenn auch die Sterblichkeitsziffer nicht hoch ist, so haben diese malignen Tumoren des Skelettsystems doch erhebliches k l i n i s c h e s I n t e r e s s e . Einmal, weil sie vorwiegend bei jungen Menschen auftreten -der Erkrankungsgipfel liegt in der 2.Lebensdekade- zum anderen,

weil Hinweise auf eine Zunahme der Knochensarkome, besonders bei Kindern, vorliegen. So fanden OTT und FREY (1961) eine Abnahme des durchschnittlichen Erkrankungsalters von 34,1 Jahren in der Zeit vor 1950 auf 26,4 Jahre danach. Diese Angaben beziehen sich wohlgemerkt auf sämtliche, auch sekundären Knochensarkome. Ursächlich wird die Zunahme von radioaktivem Strontium, einem ß-Strahler mit einer HWZ. von 28 Jahren und max. Energie von 2,18 MeV, im Knochengewebe angeschuldigt. MERTEN und PRIBILLA (1960) ermittelten z.B. 1958/59 bei Jugendlichen einen 15-20 fach höheren Gehalt an Sr^{90} als bei Erwachsenen.

Die Ansichten über die zweckmäßigste Therapie der Knochensarkome gehen auseinander. In der vorliegenden Arbeit sollen daher die Behandlungsergebnisse des Medizinischen Strahleninstitutes der Universität Tübingen bei primären Knochensarkomen, genauer: bei Osteo-, Chondro- und EWING-Sarkomen einer kritischen Analyse unterzogen werden.

II. Abklärung der Voraussetzungen zur Ausführung der gestellten Aufgabe

Zuerst sei auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die bei einer Einteilung und Benennung dieser Tumoren zu überwinden sind. Zu nennen ist vor allem die Vielfalt der Bilder, in denen sich die Geschwülste uns darbieten, und das in der Regel nicht sehr umfangreiche persönliche Erfahrungsgut des einzelnen Untersuchers. Das hat dazu geführt, daß eine verwirrende Nomenklatur entstand und vielerlei Klassifikationen aufgestellt wurden, die von den verschiedenen Autoren unterschiedlich ausgelegt und angewandt werden. Um die Vereinheitlichungsbestrebungen zu unterstützen und um die Ergebnisse vergleichen zu können, sind dieser Arbeit die Erfahrungen DAHLIN's und seiner Mitarbeiter COVENTRY, SCANLON, HENDERSON, GHORMLEY u.a., von der Mayo-Klinik, USA, zugrunde gelegt.

Zum besseren Verständnis der genannten Probleme soll ein kurzer historischer Rückblick dienen. Der erste große Fortschritt geht auf GESCHICKTER und COPELAND zurück, die i.J. 1931 einen ersten zusammenfassenden Erfahrungsbericht über die primären Knochengeschwülste veröffentlichten. Ihre Untersuchungen basierten auf den klinischen, röntgenologischen und pathologisch-anatomischen Unterlagen der amerikanischen Sammelkartei für Knochensarkome, die in den zwanziger Jahren von der amerikanischen Gesellschaft für Chirurgie angelegt worden war. Angeregt wurde dieses Knochenregister von EWING, CODMAN und BLOODGOOD, weil sie mit dem Durcheinander in der Namensgebung aufräumen wollten. Die erstgenannten Autoren führten die Einteilung nach histogenetischen Gesichtspunkten durch:

1. Tumoren, die in Beziehung zur Knochenbildung stehen (Osteogene Tumoren)
   A. Tumoren, die vom präkartilaginären Gewebe abzuleiten sind
   B. Tumoren, die in Beziehung zu dem auf die Knorpelbildung folgenden Wachstum stehen
2. Tumoren nicht ossären Ursprungs

Aber schon 1939 wurde dieses Schema von EWING modifiziert und 1949 nochmals von PHEMISTER. Beide wählten als Ordnungsprinzip, das auch in neueren Klassifikationen und außerhalb der USA benützt wird, nunmehr den vorherrschenden Gewebs- oder auch Zelltyp und die Dignität der Geschwulst. Durch diese Einteilung, die sich auf histologische Kriterien beschränkt, wird die ungeklärte Streitfrage nach der Histogenese dieser Tumoren umgangen.

Die Bezeichnung Knochensarkom wird als Sammelbegriff für alle malignen Knochengewächse gebraucht, die ihren Sitz und Ursprung im Knochen als Organ haben. Dem eigentlichen Wortsinn entsprechen nur die O s t e o s a r k o m e (= osteogenic sarcoma bei DAHLIN und Mitarbeitern), die nach DAHLIN und Mitarbeitern wie folgt definiert sind: bösartig-mesenchymale Gewächse des Skelettes, deren Geschwulstzellen im Laufe des Tumorwachstums Osteoid und/oder Knochen bilden (s. auch ROSS 1961). Für die genannten Autoren ist das Vorkommen selbst einzelner und kleiner Osteoidherde Grund genug, um einen Knochentumor dieser Kategorie zuzuordnen. Die so abgegrenzten Osteosarkome sind noch nach der vorherrschenden Gewebskompenente in osteoblastische, chondroblastische und fibroblastische Formen unterteilt. Damit weichen DAHLIN und Mitarbeiter etwas von dem Einteilungsprinzip EWING's und PHEMISTER's ab.

Der Ausdruck Osteosarkom (= knochenbildendes Sarkom) ist im Hinblick auf obige Definition treffender als die ebenfalls verwendete Bezeichnung osteogenes Sarkom (= aus knochenbildendem Gewebe hervorgehendes Sarkom). Deshalb wird in neuerer Zeit die erstgenannte Benennung bevorzugt. (McDONALD und BUDD 1943, LIEBEGOTT 1961, LINDBOM und Mitarbeiter 1961, PHELAN und CABRERA 1964 u.a.). Geprägt wurde das Wort Osteosarkom bereits vor 1oo Jahren von R. VIRCHOW in seinem Werk: "Die krankhaften Geschwülste" (1864/65).

Der Osteosarkom-Begriff erfährt noch eine Einschränkung (DAHLIN, DWINNELL und GHORMLEY 1954, JAFFE 1959). Es wird das juxtakortikale = parostale Osteosarkom, das sich an der Knochenoberfläche entwickelt und in Beziehung zum Periost und/oder parostalem Bindegewebe steht, unterschieden und vom gewöhnlich zentralen Osteosarkom, welches sich innerhalb des befallenen Knochens entwickelt, getrennt. Das parostale Osteosarkom zeichnet sich, abgesehen vom Tumorentstehungsort durch eine geringere Malignität und Tendenz zur Metastasierung aus. Es ist sehr selten. DAHLIN (1954) fand unter 4oo Osteosarkomen etwa 15 juxtakortikale.

In dieser Untersuchung ist nur von primären Knochensarkomen, also de novo-Geschwülsten die Rede; die sekundären, die auf einer pathologisch veränderten Gewebesgrundlage zur Entwicklung kommen, bleiben außer Betracht. Als solche präexistenten Krankheiten sind vor allem zu nennen: die Osteodystrophia deformans PAGET (nach COLLINS (1956) tritt in 3,7 % der Fälle ein Osteosarkom, seltener ein Chondro- oder Fibrosarkom auf; die Krankheit dauert dann meist schon länger als 1o Jahre.), der Riesenzelltumor, die Strahlenostitis der röntgen/radiumgeschädigten Knochen, die fibröse Dysplasie, die Myositis ossificans, die GAUCHER'sche Erkrankung und die Osteomyelitis.

Die heute gebrauchte histologische Klassifikation macht verständlich, daß die Chondro- und Fibrosarkome des Knochens von den Osteosarkomen getrennt werden und nicht mehr zusammen, wie bei GESCHICKTER und COPELAND (1931), als osteogene Sarkome geführt werden.

Die C h o n d r o s a r k o m e unterscheiden sich nach DAHLIN (1957) von den chondroblastischen Osteosarkomen durch das Fehlen von Knochen bzw. Osteoid und malignem Stroma. Sie behalten ihre knorpelige Natur bei und besitzen eine Neigung zur sekundären Verkalkung. Für diese Unterscheidung sprechen auch klinische Merkmale: das Auftreten in einem höheren Lebensalter, die langsamere Entwicklung

und die geringe Neigung zur Metastasenbildung. Deshalb ist auch bei radikaler Tumorentfernung die Prognose besser als bei den Osteosarkomen, obwohl eine hohe Rezidivbereitschaft besteht.

Der Weg bis zur exakten Abgrenzung der E W I N G - S a r k o m e war ebenfalls mühsam. Nach der Erstbeschreibung dieser bösartigsten aller primären Knochensarkome i.J. 1921 durch den amerikanischen Chirurgen EWING (1866 - 1943) wurden sie noch lange mit anderen Knochentumoren vermengt, die mikroskopisch wie die EWING-Sarkome als Rundzellsarkome imponierten oder auch nur vorwiegend zellige Knochengeschwülste waren. Die zunehmenden Erkenntnisse führten daher zur Abtrennung der Knochen-Retikulosarkome (PARKER und JACKSON 1939), eosinophilen Granulome, Plasmozytome, Knochenmetastasen unreifer Karzinome oder Sympathikoblastome u.a. (DAHLIN, COVENTRY und SCANLON 1961, JAFFE 1959).

Heute ist das EWING-Sarkom scharf umrissen. Charakteristische mikroskopische Befunde sind die gleichförmigen, ziemlich rund-ovalen Zellkerne von etwa doppelter Lymphozytenkerngröße, die in einem zarten, lockeren und vakuolenhaltigen Zytoplasma-Netzwerk eingelagert sind. Histochemische Kriterien gegenüber den Retikulosarkomen sind die in den EWING-Zellen nachweisbaren Glykogengranula und das nur spärliche Vorkommen von argyrophilen Fibrillen (SCHAJOWICZ 1959).

Über die Histogenese besteht nach wie vor Unklarheit. Dies kommt auch in den Synonyma zum Ausdruck: unreifes Retikulumzellsarkom, diffuses Endotheliom, endotheliales Myelom. Gegenwärtig neigt man aber dazu, ihren Ursprung in den unreifen Retikulumzellen zu sehen (JAFFE 1959 u.a.) und nicht mehr in vaskulären Zellelementen (wie noch BOYD 1948, COLEY 1949).

III. Die Behandlung der Knochensarkome

Vor der Erörterung des möglichen therapeutischen Vorgehens ist es zweckmäßig, Überlegungen zum Zustandekommen der gegensätzlichen Ansichten anzustellen.

1. Hier ist zunächst die Schwierigkeit der exakten histologischen Diagnose wegen des in den einzelnen Tumorabschnitten wechselnden Gewebsbildes anzuführen; weiterhin die Notwendigkeit, bei statistischen Untersuchungen lange Zeiträume zu erfassen, in denen, wie gezeigt, die Benennungen sich z.B. ändern oder neue Krankheitsbilder erarbeitet werden. Aus diesen Sachverhalten resultieren Fehlermöglichkeiten, die bei Analysen zu verschiedenen Ergebnissen führen können. Darauf machten eindrucksvoll McDONALD und BUDD (1943) aufmerksam: unter 118 als osteogene Sarkome deklarierten Fünfjahresheilungen der amerikanischen Sammelkartei für Knochensarkome waren nach genauer Prüfung der Unterlagen tatsächlich nur 14 (= 11,8 %) Osteosarkome. Der Rest setzte sich aus 56 Chondrosarkomen (= 47,5 %), 37 Fibrosarkomen (= 31,4 %), 4 Sarkomen komplexer Natur und 7 Fehldiagnosen zusammen. Nicht viel besser erging es COLEY und HARROLD (1950), welche unter 59 Fällen nur 16 echte Osteosarkome fanden.

2. Zur Uneinigkeit über die aussichtsreichste Behandlung tragen sicher auch die divergierenden Meinungen über die Empfindlichkeit dieser Neubildungen gegenüber energiereichen Strahlen bei. Die Regel ist, daß reifere Geschwülste, wie Chondrosarkome, strahlenresistenter sind als die rasch wachsenden und undifferenzierten EWING-Sarkome. Auch die Osteosarkome wurden bisher als wenig strahlenempfindlich angesehen (HERZOG 1944 u.a.). Feingewebliche Untersuchungen erweisen aber eine Schädigung des Tumorgewebes in Abhängigkeit von der Herddosis. In diesem Sinne berichteten SAVCHENKO MITROV (1961) nach Telegammatherapie osteogener Sarkome mit 6-9000 R HD. Im histologischen Präparat konnten sie teilweise in weiten Abschnitten keine Tumorzellen mehr erkennen.

Die gleichen Erfahrungen machte EMMRICH (1964) bei zwei Osteosarkomen nach Applikation von 41oo R HD. TUDWAY (1961) schließlich teilte mit, daß von 9 Patienten mit Osteosarkomen, die nur radiologisch mit Herddosen zwischen 55oo und 81oo R behandelt wurden, 5 bislang 3 - 13 Jahre überlebten. Von diesen Kranken hatte einer Metastasen.

3. Als letzter Punkt sei noch die fatale Prognose genannt, die zur Polypragmasie wie auch zur Resignation verleiten kann. So verkündete LANGENSKJÖLD (1927): "Die Prognose der Knochensarkome ist gleich schlecht, ob sie radikal, konservativ oder gar nicht operiert werden". Und KOLODNY (1927): "Es ist übertrieben zu behaupten, daß die Fünfjahresheilung eines osteogenen Sarkomes der Beweis für eine Fehldiagnose sei; aber dieser Ausspruch kommt der Wahrheit sehr nahe".

Diese pessimistischen Äußerungen wurden von COVENTRY und DAHLIN (1957) korrigiert. Sie haben nämlich an Hand von 43o Osteosarkomen, die zwischen 19o9 und 1955 in der Mayo-Klinik diagnostiziert bzw. behandelt wurden, eine durchschnittliche Fünfjahresüberlebensrate von 19,3 % ermittelt. Gleichzeitig betonen die beiden Untersucher den hohen statistischen Aussagewert ihres Resultates gegenüber den aus kleinen Untersuchungsreihen gewonnenen Angaben der anderen Autoren. Im allgemeinen liegen die veröffentlichten Überlebenswerte erheblich unter 19,3 % (siehe Tabelle 1, Seite 47).

Bei der Behandlung der Knochensarkome, insbesondere der Osteo- und EWING-Sarkome, stimmen die Untersucher nur darin überein, daß die Früherfassung und -behandlung in einem lokalisierten und noch nicht metastasierenden Stadium Voraussetzung für ein Heilresultat ist. Über den dann einzuschlagenden Weg bestehen Meinungsverschiedenheiten. Worin liegen nun die Unterschiede, welche B e h a n d l u n g s v o r s c h l ä g e stehen heute zur Diskussion?

1. Ein Teil der Autoren tritt nach wie vor für primär chirurgische Maßnahmen ein, mit oder ohne postoperativer Bestrahlung (DAHLIN 1957, PLATT 1962, PHELAN und CABRERA 1964, BAUER 1963, ECKE und HAERING 1961). Sie lassen sich von dem Gedanken leiten, daß nur die radikale Entfernung der Geschwulstzellen aus dem Körper eine Heilung ermöglicht. Als aussichtsreichste Amputationshöhe gilt z.B. bei Extremitäten diejenige oberhalb des Gelenkes der befallenen Gliedmaße. Denn manchmal bestehen schon, besonders im Knochenmark, weit ab vom Primärherd röntgenologisch nicht erfaßbare Absiedlungen. Zwei Tourniquets, je einer oberhalb der Probeexzisions- bzw. Amputationsstelle angelegt, sollen eine Tumorzellverschleppung auf dem Blutwege verhindern (DAHLIN und COVENTRY 1957, JAFFE 1959). Von konservativ-chirurgischen Maßnahmen wie Knochenresektion oder Exkochleation wird gewöhnlich abgesehen. Nach OTT und FREY (1961) ist die Art der Operation allerdings von untergeordneter Bedeutung.

Trotz frühzeitigsten und sehr radikalen Vorgehens sind bisher die Spätresultate, mit Ausnahme der von DAHLIN (1957) und PLATT (1962), enttäuschend (siehe Tabelle 1, Seite 47). Die Ursache hierfür ist die frühzeitige Metastasierung der Osteo- und EWING-Sarkome in der Lunge. WINDEYER hat dazu auf dem X. Internationalen Radiologenkongreß in Montreal 1962 berichtet, daß 16 der von ihm beobachteten 27 Jugendlichen mit primären Osteosarkomen noch während oder kurz nach der Bestrahlung (Dauer 6 - 9 Wochen, Tumordosis 6000 - 9000 rad) Lungenmetastasen bekamen (zitiert nach SCHOEN, 1964). In diesem Zusammenhang müssen auch MALMGREN und Mitarbeiter (1958) erwähnt werden. Sie haben gezeigt, daß Geschwulstzellen in das Blut abgegeben werden und zu entdecken sind, bevor überhaupt chirurgische Maßnahmen erfolgten. Die Frage, ob und wann die Tumorzellen angehen, kann bisher nicht beantwortet werden. Sicher ist aber, daß ein frühzeitiges oder späteres Auftreten der pulmonalen Metastasen nicht nur von Zeit-

punkt und Technik der Behandlung abhängt. SHERMAN und ROSHEN (1962) haben zwei Patienten mit osteogenem Sarkom beobachtet, die eindrücklich darauf hinwiesen, daß auch das Verhältnis von Wirtsgewebe zu Tumorzellen eine wesentliche Rolle spielt. Ähnlich vermutet PLATT (1962) die Existenz eines Immunfaktors.

2. Wegen dieser prekären Situation wird von CADE (1955), wie schon vor ihm von FERGUSON (1940) und LEBRUN (1954), eine hochdosierte Vorbestrahlung mit etwa 8500 R HD innerhalb 8 - 10 Wochen empfohlen. Nach der Meinung von CADE kann durch die Strahlenwirkung der lokale Tumor unter Kontrolle gehalten werden und eine Metastasierung nicht stattfinden. Dies erscheint im Hinblick auf die mitgeteilten Gewebsveränderungen nach Radiotherapie nicht ausgeschlossen. Eventuelle Geschwulstabsiedlungen in die Lunge, die schon vor Behandlungsbeginn erfolgt sind, können aber während der Bestrahlung bzw. in der daran anzuschließenden etwa 6-monatigen Beobachtungsperiode manifest werden. Ist dies der Fall, so wäre eine Operation von vornherein nicht sinnvoll gewesen und dem Patienten wurde somit wenigstens eine Verstümmelung erspart, wie sie z.B. die interthorako-skapuläre Amputation oder die Hemipelvektomie oder die Extirpation im Hüftgelenk darstellen. Wenn dagegen eine Metastasierung nicht nachzuweisen ist, bietet nach CADE die nachfolgende Operation die größten Heilchancen.

Wird mit dem chirurgischen Eingriff nicht solange gewartet, dann hat der Patient immerhin noch den Vorteil, daß bei der Operation, wenn schon, so nur strahlengeschädigte Geschwulstelemente verstreut werden, die zu vernichten dem Organismus leichter fallen dürfte.

Mit obigen Vorstellungen stimmen grundsätzlich auch die von der Niederländischen Kommission für Knochentumoren herausgegebenen Behandlungsrichtlinien überein (von RONNEN, 1963). Eine Abweichung besteht nur hinsichtlich der fibroblastischen Osteosarkome und der Osteosarkome mit geringer Mitoserate. In diesen Fällen setzt sich die Kommission für

eine sofortige Amputation ein.

Den Standpunkt, die Osteosarkome prinzipiell vorzubestrahlen und zwar mit Dosen von 9ooo R, vertritt auch BACLESSE aufgrund seiner Ergebnisse: die Fünfjahresüberlebensraten in seinem allerdings kleinen Krankengut betragen bei den vorbestrahlten und operierten Kranken 45 % (= 5 Patienten), bei den ausschließlich Bestrahlten hingegen nur 12 % (= 2 Patienten) (zitiert nach Schoen, 1964). Über günstige Erfahrungen nach präoperativer Strahlenanwendung haben ebenfalls FARRELL und RAVENTOS (1964) berichtet. Sie verfolgten den Krankheitsverlauf bei 42 Osteosarkom-Patienten und fanden, daß 6 von den 7 Kranken mit fünfjähriger Überlebenszeit eine Tumordosis von über 62oo rad bekommen hatten. Eine bemerkenswerte Verbesserung der chirurgischen Behandlungsergebnisse nach Vorbestrahlung hat auch DUNAEVA (1961) festgestellt. Desweiteren treten HADZIDEKOV und MITROV (1962) für die Ausarbeitung von Kombinationsmethoden ein. Ihre Untersuchungsergebnisse bestätigen die Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Strahlendosis. Die verabfolgten Tumordosen lagen zwischen 6ooo und 9ooo R.

Es sei aber bemerkt, daß die präoperative Bestrahlung zur Devitalisation des Tumors massiver Kritik ausgesetzt ist. BAUER (1963) bezeichnet sie geradewegs als Wunschtraum.

3. Die dritte Behandlungsmöglichkeit, die Radiotherapie als alleinige Maßnahme, ist bei den Osteosarkomen bisher auf die Fälle beschränkt, in denen eine operative Intervention z.B. wegen ungünstiger Tumorlokalisation, Ablehnung oder zu weit fortgeschrittenen Stadiums nicht durchführbar ist. Hohe Strahlendosen scheinen aber einen der chirurgischen Behandlung vergleichbaren Heilerfolg zu besitzen (TUDWAY 1961, KOHLER 1956). Dabei müssen stets erhebliche Strahlenschäden wie Knochennekrosen, Wachstumsstörungen u.a. in Kauf genommen werden.

Dauerheilungen sind bei den sehr strahlenempfindlichen EWING-Sarkomen zu erzielen. DAHLIN und Mitarbeiter haben

1961 von 2o EWING-Sarkompatienten berichtet, die fünf Jahre und länger lebten. Als entscheidende primäre Behandlung wurde bei 11 von den 2o eine Bestrahlung, bei 7 eine Amputation und bei 2 eine Excision durchgeführt. 35 % bzw. 45 % der Überlebenden wurden also primär chirurgisch behandelt. Es erfuhren aber 83 % der insgesamt 165 EWING-Sarkompatienten, deren Krankengeschichten DAHLIN und seinen Mitarbeitern zur Auswertung zugänglich waren, eine primär radiologische Therapie. Die Abwägung des Wertes der Operation gegen den der Bestrahlung ist nicht leicht, da in der Hälfte der Fälle nachbestrahlt oder nachoperiert wurde. In der Gruppe der nur bestrahlten Fünfjahresüberlebenden traten mehr Todesfälle auf als bei den nur operierten. Deshalb äußerte DAHLIN die Vermutung, daß die alleinige Strahlenbehandlung der Operation nicht gleichwertig sei. Über die verabreichten Strahlendosen fehlen leider nähere Angaben.

Zur Behandlung der EWING-Sarkome sei noch bemerkt, daß manche Autoren den Knochen, in dem der Primärtumor sitzt, in ganzer Länge in das Bestrahlungsfeld einbeziehen (WANG und SCHULZ 1953, von RONNEN 1963).

Unbedingt fehl am Platze ist die Strahlenbehandlung der Chondrosarkome. LINDBOM, SÖDERBERG und SPJUT (1961) haben mitgeteilt, daß sie bei 16 nur bestrahlten Chondrosarkom-Patienten eine Fünfjahresüberlebensrate von 6,2 % ermittelten, bei den 23 Resezierten und/oder Amputierten dagegen aber 6o,9 %. Die Wirksamkeit des radikalen operativen Eingreifens betonen gleichfalls DAHLIN und HENDERSON (1956): bei 1o9 Patienten, die chirurgisch unzulänglich behandelt wurden, z.B. mit Kauterisation oder Kürettage, haben sie eine Zehnjahresüberlebensrate von 3,7 % erhalten; bei den 34 Patienten mit adäquater chirurgischer Therapie hingegen 41 %.

4. Zuletzt seien noch, der Kuriosität wegen, zwei Behandlungsweisen bei osteogenen Sarkomen erwähnt. Der einen befleißigt sich Carl KREBS, Aarhus (1962). Er verordnet den Osteosarkom-Patienten zusätzlich zur Röntgenbestrahlung

täglich 4 - 8 rohe Eidotter und strenge Bettruhe, letztere müssen sie noch über Monate nach Bestrahlungsschluß einhalten. Beim Vergleich zweier Behandlungsreihen ermittelte er eine Fünfjahresüberlebensrate von 11,5 % in der Gruppe ohne und 34,4 % in der mit seiner Zusatzbehandlung.

Die zweite Spezialbehandlung ist die von GRUCA propagierte biologische Resektion. Der Schöpfer dieser Methode glaubt, daß die Resorption des durch Diathermiekoagulation zerstörten Tumorgewebes eine immunisierende Wirkung besitze (WITWICKI 1962).

Insgesamt sind die Heilchancen der Knochensarkome bei jeder Behandlungsweise schlecht. Wenn aber BOYD (1955) feststellte, daß unser augenblickliches Wissen nicht ausreicht um eine verläßliche A u s s a g e ü b e r den weiteren K r a n k h e i t s v e r l a u f zu machen, so gilt das nicht uneingeschränkt. Abgesehen von der Lokalisation (Extremitäten-Sarkome besitzen eine höhere Heilquote als Wirbel-Sarkome) hat die Histologie für die Prognose eine große Bedeutung. Es existiert nämlich eine deutliche Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Malignitätsgrad bzw. von der Mitoserate der Neubildung. Darunter versteht man das Verhältnis der Zahl der Zellkerne in Ruhe zu einem in Teilung befindlichen Kern. Je nach dieser Relation unterscheidet PRICE (1961) drei und BRODERS (194o) vier Malignitätsstufen.

Übersicht 1: Malignitätsgrade nach PRICE (1961)

Grad	Malignität	Mitoserate
1	geringe	über 37o:1
2	mittlere	37o:1 - 1oo:1
3	hohe	unter 1oo:1

Die Bedeutung der Einteilung in Malignitätsgrade geht aus einer Zusammenstellung von PRICE (1961) hervor. Danach betrug die Fünfjahresüberlebensrate bei 88 Patienten mit

Osteosarkomen (41 osteoblastische, 16 chondroblastische, 31 fibroblastische)

des Grades	Fünfjahresüberlebensrate	% der Gesamtpatientenzahl
1	67 %	14 %
2	15 %	59 %
3	0 %	27 %

In einem ähnlichen Beispiel gibt ROSS (1964) die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit osteoblastischem Osteosarkom an:

Grad	mittlere Überlebenszeit in Monaten
1	81
2	2o
3	8

IV. Das eigene Krankengut und seine Auswertung

Der nun folgenden Analyse liegen die 52 Erkrankungsfälle zugrunde, welche in den Jahren 1950 bis 1963 im Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen zur Behandlung kamen. Sie sind alle histologisch gesichert. Die Anfertigung und das Befunden der feingeweblichen Präparate erfolgte überwiegend im Pathologischen Institut der Universität Tübingen (Dir. Prof.Dr.Letterer), zum kleineren Teil im Pathologischen Institut Prof.Dr.med.Schmidtmann, Stuttgart-Bad Cannstatt.

In vier Fällen, die bezeichnenderweise nur bestrahlt wurden, war eine genaue histologische Klassifizierung der Tumoren nicht angegeben bzw. war wegen zu spärlichen Probeexcisionsmaterials nicht sicher möglich; es war lediglich die Diagnose Sarkom gestellt. Da die Erkrankten typische röntgenologische und klinische Befunde aufwiesen, wurden sie dennoch in die Untersuchung miteinbezogen: drei Patienten wurden der Osteosarkomgruppe zugeordnet, einer der EWING-Sarkomgruppe.

Zur Bestimmung der Überlebenszeit galt es, das Schicksal der Kranken aufzuklären. Das gelang in allen Fällen, dank der Unterstützung durch die Heimatbürgermeisterämter. Die Überlebenszeit wurde vom Beginn der definitiven Therapie an bis zum Todestag gerechnet. Bei den lebenden Patienten bezieht sie sich auf den 1.1.1965.

Über den zahlenmäßigen Anteil und die Geschlechtsverteilung der Osteo-, Chondro- und EWING-Sarkome gibt die Abb. 1 Auskunft.

Unter den osteoblastischen Osteosarkomen befinden sich 6 osteolytische, das sind Osteosarkome, die relativ wenig Tumorosteoid/knochen bilden (JAFFE 1959, Seite 274). Des weiteren waren bei 5 Osteosarkomen noch besonders Riesenzellen beschrieben. DAHLIN und COVENTRY (1957) fanden

derartige Formen sogar in 1/4 ihrer Krankheitsfälle. Zu diesem Tatbestand sei bemerkt, daß andererseits die benignen Riesenzellgeschwülste häufig Osteoidherde enthalten und es somit leicht zu verhängnisvollen Verwechslungen kommen kann. In Abb. 1 finden sich keine Angaben über die fibroblastischen Osteosarkome. Sie wurden nicht diagnostiziert bzw. mußten wegen unsicherer Diagnose weggelassen werden.

Zum Vergleich mit einem größeren Krankengut sind die entsprechenden Werte DAHLIN's angegeben, der die an der Mayo-Klinik in den Jahren 19o5 bis 1945 behandelten Knochengeschwülste erfaßt.

	Zahl der Krankheitsfälle bei DAHLIN (1957) absolut in %	eigene absolut in %
Osteosarkome (=osteogenic sarcoma bei DAHLIN)	49o (57,8 %)	36 (69,4 %)
	(43o+,davon sind	
osteoblastische	215 (5o %)	28 (77,7%)
chondroblastische	116 (27 %)	8 (22,3%)
fibroblastische	99 (23 %))	-
Chondrosarkome	218 (25,7 %)	1o (19,1 %)
EWING-Sarkome	141 (16,5 %)	6 (11,5 %)
	849 (1oo %)	52 (1oo %)

+Von den insgesamt 49o Krankheitsfällen sind in dieser Zahl nicht enthalten:

21 parostale Osteosarkome wegen ihres von den übrigen Osteosarkomen abweichenden klinischen Bildes,
19 Osteosarkome der Mandibula und
2o Osteosarkome der Maxilla wegen deren spezieller therapeutischer Probleme (DAHLIN und COVENTRY 1957).

Den größten Anteil an den primären malignen Knochentumoren haben, abgesehen von den Myelomen, die Osteosarkome. Knapp halb so häufig sind, wie aus obigen Angaben zu entnehmen ist, die Chondrosarkome; die EWING-Sarkome machen gar nur den vierten Teil der Osteosarkome aus.

Die nächste Aufstellung soll den in der Literatur betonten bevorzugten Befall des männlichen Geschlechts demonstrieren. Die Angaben schwanken zwischen 3:2 und 2:1 zu ungunsten der Männer. Bei den hier verfügbaren Chondro- und EWING-Sarkomen trifft dies auch zu, nicht aber bei den Osteosarkomen.

	Zahl der Krankheitsfälle bei DAHLIN		eigene	
Osteosarkome	430	270 (62,8%) m 160 (37,2%) f	36	18 (50%) m 18 (50%) f
Chondrosarkome	212	138 (65%) m 74 (35%) f	10	6 (60%) m 4 (40%) f
EWING-Sarkome	165	101 (61,5%) m 64 (38,5%) f	6	5 (80%) m 1 (20%) f

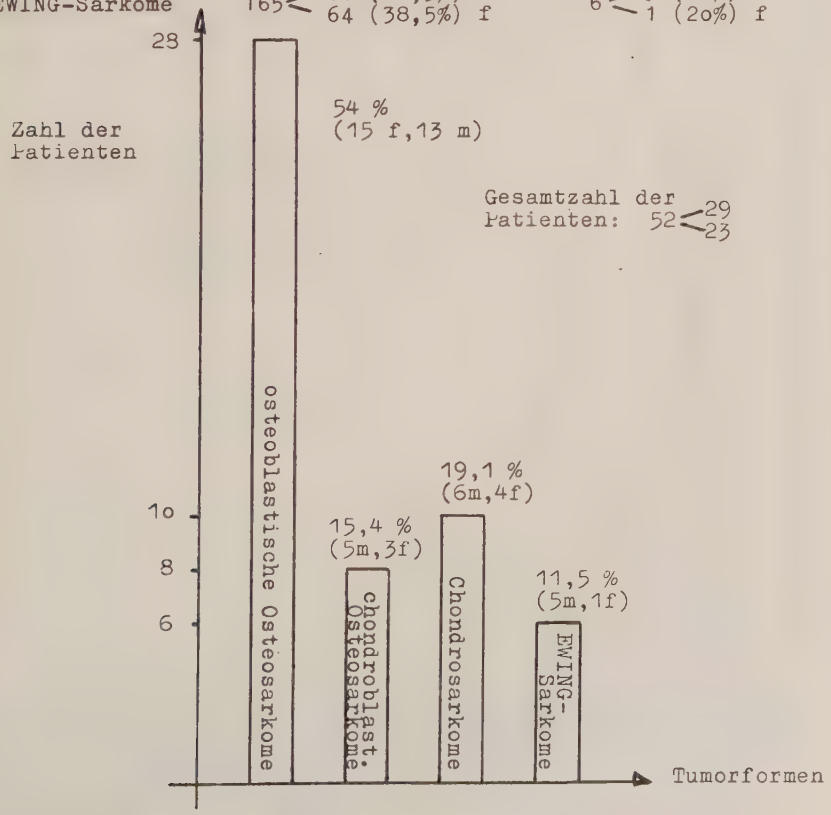
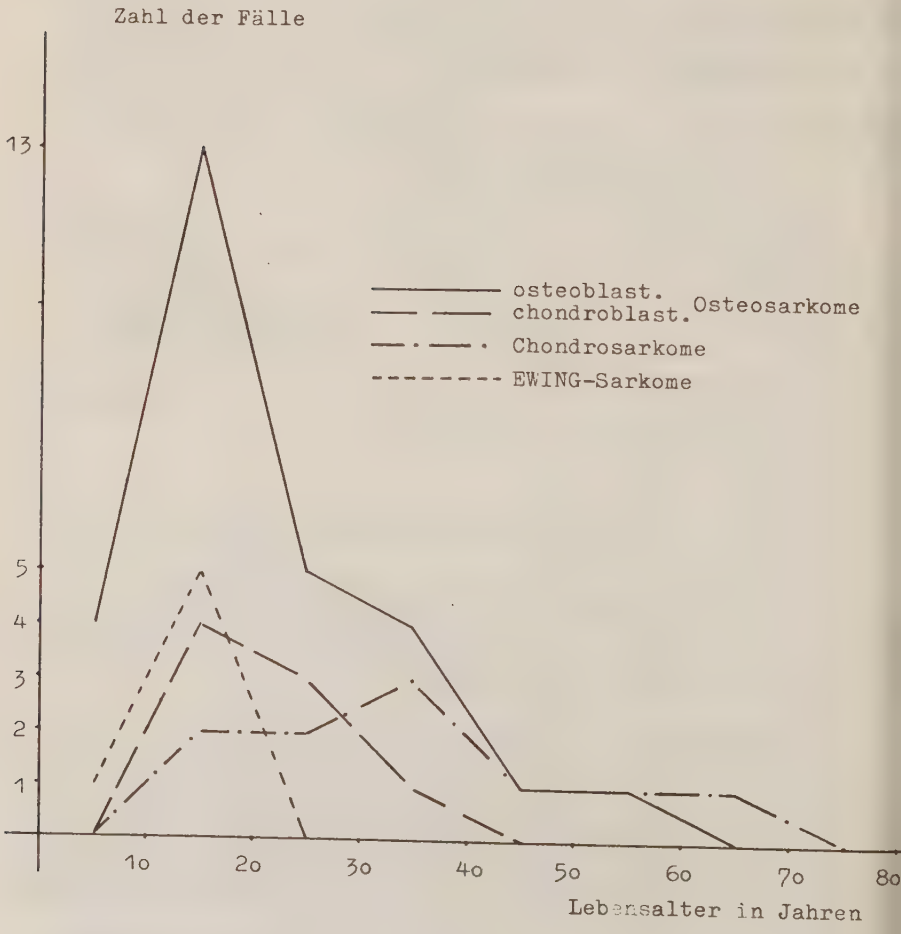
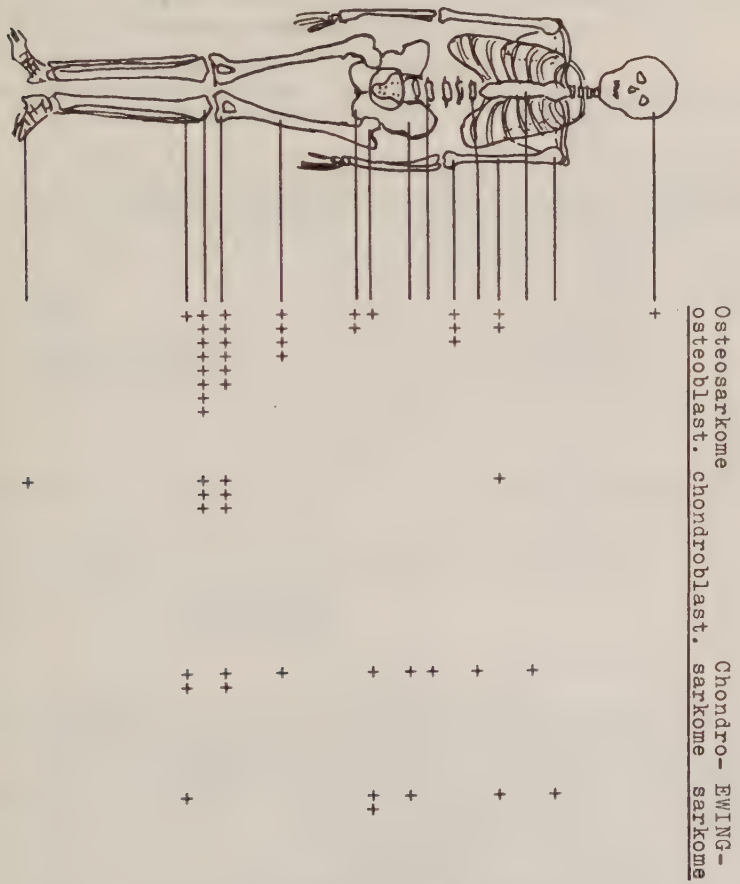


Abb. 1: Histologie und Geschlechtsverteilung bei den 52 eigenen Knochensarkompatienten (m= männliches und f= weibliches Geschlecht)

In der Abb. 2 wird die A l t e r s v e r t e i l u n g der 52 Knochensarkome dargestellt. Sie weist die charakteristischen Merkmale auf, wie sie von DAHLIN und anderen festgestellt wurden: ein Häufigkeitsmaximum in der 2. Lebensdekade bei den EWING- wie Osteosarkomen und die Verlagerung des Gipfels bei den Chondrosarkomen in die höheren Altersklassen.



Aus der Abb. 3 ist die L o k a l i s a t i o n des Ausgangsortes der Knochengeschwülste zu ersehen. Besonders zu beachten ist, daß sich 5o % aller Knochensarkome in der Umgebung des Knies entwickeln. DAHLIN (1957) gibt sogar 57,5 % an.



Die anatomische Verteilung der Knochensarkome bei den 52 eigenen Fällen ist folgende:

untere Extremitäten	69,2 %	Kniebereich	5o %
obere Extremitäten	15,4 %	übrige Abschnitte	19,2 %
Beckengürtel	7,7 %		
restliche Knochen (Wirbel, Rippen, Sternum, Schädel)	7,7 %		

Für die Behandlung der Knochensarkome ist, wie schon erwähnt, ihre frühzeitige Erfassung von entscheidender Bedeutung. Daher wurde die G e s a m t d a u e r der A n a m n e s e , darunter ist die Zeit vom Auftreten der ersten Krankheitssymptome bis zum Einsetzen der endgültigen Therapie zu verstehen, bei den einzelnen Patienten ermittelt und die Werte in der Übersicht 2 zusammengestellt.

Übersicht 2: Anamnesendauer bis zum Behandlungsbeginn bei 49 von den 52 Knochensarkompatienten

Monate bis zum Behandlungsbeginn	Osteosarkome osteoblast.	chondroblastische	Chondrosarkome	EWING-sarkome	
1	++++				
2	++++	+++	+	+	
3	+++++	+	+		
4	++++	++	+	++	59 %
5	+			+	
6	+			+	68 %
7	+		+	+	
8	+				
9					
1o			+		
11	+	+			
12	++		+		88 %
14	+				
21	+				
24			++		
28			+		
31	+				

68 % der 49 Knochensarkom-Patienten wurden innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn der Beschwerden der endgültigen Behandlung zugeführt; in den drei Geschwulstreihen waren es: 83,5 % aller EWING-Sarkome
73,5 % aller Osteosarkome
33 % aller Chondrosarkome
Die längsten Zeiten finden sich bei den Chondrosarkomen. Darin kommt der gegenüber den Osteo- und EWING-Sarkomen weniger foudroyante Verlauf dieser Tumoren zum Ausdruck.

Die B e u r t e i l u n g des T h e r a p i e - e r f o l g e s .

1. Je nach der durchgeführten Behandlung können alle Patienten einer der nachstehenden vier Gruppen zugeordnet werden:

A. Vorbestrahlung, Operation und Nachbestrahlung
B. Vorbestrahlung und Operation
C. Operation und Nachbestrahlung oder
D. nur Bestrahlung

a. Wählt man als Kriterium des Behandlungserfolges in den einzelnen Gruppen die durchschnittliche Überlebenszeit, so bietet sich durch ihren Vergleich eine summarische Beurteilung der Behandlungsergebnisse an. Die Histologie der Tumoren bleibt dabei unberücksichtigt. Eine Analyse nach beiden Gesichtspunkten gleichzeitig läßt die kleine Patientenzahl leider nur bei den Osteosarkomen zu.

Für die einzelnen Behandlungsreihen ergeben sich folgende Werte:

zu A: Vorbestrahlung, Operation und Nachbestrahlung

Diese Behandlungskombination wurde bei 8 Patienten angewandt. Auf die 3 Tumorformen verteilt waren es

6 Kranke mit Osteosarkom
2 " " Chondrosarkom
- " " EWING-Sarkom

Monate nach Behandlungsbeginn	Zahl der Lebenden	Zahl der insgesamt verfügbaren Patienten	Überlebensrate in %
1	8	8	1oo
3	8	8	1oo
6	8	8	1oo
12	7	8	87,5
18	6	7	85,6
24	5	7	71,5
36	3	5	6o
48	3	5	6o
6o	2	4	5o
9o	1	3	33,3
12o	-	-	-

Mittlere Überlebenszeit:

$\bar{x} \mp s$ (log x) = 34,6 (14,8 -8o,8) Monate

		Logarithmus	zugehöriger Numerus
$\bar{x}_{\log x}$	= Mittelwert:	1,539o	34,6
$s_{\log x}$	= Standardabweichung:	o,368o	
$s_{\bar{x} \log x}$	= Standardabweichung des Mittelwertes:	o,13oo	
$\bar{x}_{\log x} - s_{\log x}$	=	1,171o	14,8
$\bar{x}_{\log x} + s_{\log x}$	=	1,9o7o	8o,8

zu B: Vorbestrahlung und Operation

Diese Behandlungskombination wurde bei 7 Patienten angewandt. Auf die 3 Tumorformen verteilt waren es

6 Kranke mit Osteosarkom
1 " " Chondrosarkom
- " " EWING-Sarkom

Monate nach Behandlungsbeginn	Zahl der Lebenden	Zahl der insgesamt verfügbaren Patienten	Überlebensrate in %
1	7	7	1oo
3	7	7	1oo
6	6	7	85,5
12	5	7	71,5
18	5	7	71,5
24	2	6	33,3
36	1	6	16,5
48	-	5	-
6o	-	-	-
9o	-	-	-
12o	-	-	-

Mittlere Überlebenszeit:

$\bar{x} + s$ (log x) = 18,o (8,9 - 36,5) Monate

		Logarithmus	zugehöriger Numerus
$\bar{x}_{\log x}$	= Mittelwert:	1,257o	18,o
$s_{\log x}$	= Standardabweichung:	o,3o5o	
$s_{\bar{x} \log x}$	= Standardabweichung des Mittelwertes:	o,1153	
$\bar{x}_{\log x} - s_{\log x}$	=	o,952o	8,9
$\bar{x}_{\log x} + s_{\log x}$	=	1,562o	36,5

zu C: Operation und Nachbestrahlung

Diese Behandlungskombination wurde bei 18 Patienten angewandt. Auf die 3 Tumorformen verteilt waren es

11 Kranke mit Osteosarkom
6 " " Chondrosarkom
1 " " EWING-Sarkom

Monate nach Behandlungsbeginn	Zahl der Lebenden	Zahl der insgesamt verfügbaren Patienten	Überlebensrate in %
1	18	18	1oo
3	17	18	94,5
6	15	18	83,5
12	1o	18	55,5
18	8	18	44,5
24	6	18	33,3
36	2	17	11,75
48	2	17	11,75
6o	1	16	6,25
9o	1	16	6,25
12o	-	15	-

Mittlere Überlebenszeit:

$\bar{x} \mp s\,(\log x) = 15{,}o\ (5{,}9 - 37{,}7)$ Monate

	Logarithmus	zugehöriger Numerus
$\bar{x}_{\log x}$ = Mittelwert:	1,1763	15,o
$s_{\log x}$ = Standardabweichung:	o,4ooo	
$s_{\bar{x}\log x}$ = Standardabweichung des Mittelwertes:	o,o94o	
$\bar{x}_{\log x} - s_{\log x}$ =	o,7763	5,9
$\bar{x}_{\log x} + s_{\log x}$ =	1,5763	37,7

Die Patienten der Gruppe C sind teils radikalen, teils konservativen chirurgischen Eingriffen (wie Exzision und Resektion) unterzogen worden. Um den Einfluß der nicht radikal Operierten auf die Gesamtergebnisse zu prüfen, sind diese in der nächsten Tabelle nicht berücksichtigt. Radikal operiert und nachbestrahlt wurden 11 Patienten. Auf die 3 Tumorformen verteilt waren es

1o Kranke mit Osteosarkom
1 " " Chondrosarkom
- " " EWING-Sarkom

Monate nach Behandlungsbeginn	Zahl der Lebenden	Zahl der insgesamt verfügbaren Patienten	Überlebensrate in %
1	11	11	1oo
3	11	11	1oo
6	9	11	81,75
12	5	11	45,5
18	3	11	27,3
24	3	11	27,3
36	1	1o	1o
48	1	1o	1o
6o	1	1o	1o
9o	1	1o	1o
12o	-	9	-

Mittlere Überlebenszeit:

$\bar{x} \mp s$ (log x) = 13,6 (5,8 - 31,8) Monate

		Logarithmus	zugehöriger Numerus
$\bar{x}_{\log x}$	= Mittelwert:	1,1349	13,6
$s_{\log x}$	= Standardabweichung:	o,368o	
$s_{\bar{x} \log x}$	= Standardabweichung des Mittelwertes:	o,1165	
$\bar{x}_{\log x} - s_{\log x}$	=	o,7669	5,8
$\bar{x}_{\log x} + s_{\log x}$	=	1,5o29	31,8

Wie der Vergleich der Überlebensraten ergibt, kann von einer Verschlechterung der Ergebnisse durch weniger radikale chirurgische Interventionen nicht die Rede sein.

zu D: nur Bestrahlung

Diese Behandlungskombination wurde bei 19 Patienten angewandt. Auf die 3 Tumorformen verteilt waren es

13 Kranke mit Osteosarkom
1 " " Chondrosarkom
5 " " EWING-Sarkom

Monate nach Behandlungsbeginn	Zahl der Lebenden	Zahl der insgesamt verfügbaren Patienten	Überlebensrate in %
1	19	19	1oo
3	18	19	95
6	17	19	89,5
12	16	19	84,25
18	1o	18	55,6
24	7	16	43,8
36	4	15	26,7
48	4	15	26,7
6o	3	14	21,4
9o	1	12	8,35
12o	-	12	-

Mittlere Überlebenszeit:

$\bar{x} \mp s (\log x) = 19,7 (7,7 - 5o,4)$ Monate

	Logarithmus	zugehöriger Numerus
$\bar{x}_{\log x}$ = Mittelwert:	1,2943	19,7
$s_{\log x}$ = Standardabweichung	o,4o8o	
$s_{\bar{x} \log x}$ = Standardabweichung des Mittelwertes:	o,o938	
$\bar{x}_{\log x} - s_{\log x}$ =	o,8863	7,7
$\bar{x}_{\log x} + s_{\log x}$ =	1,7o23	5o,4

Diese Ergebnisse werden durch Überlebenskurven veranschaulicht (Abb.4). Die Verteilung der Überlebenszeiten in den 4 Behandlungsgruppen ist lognormal.

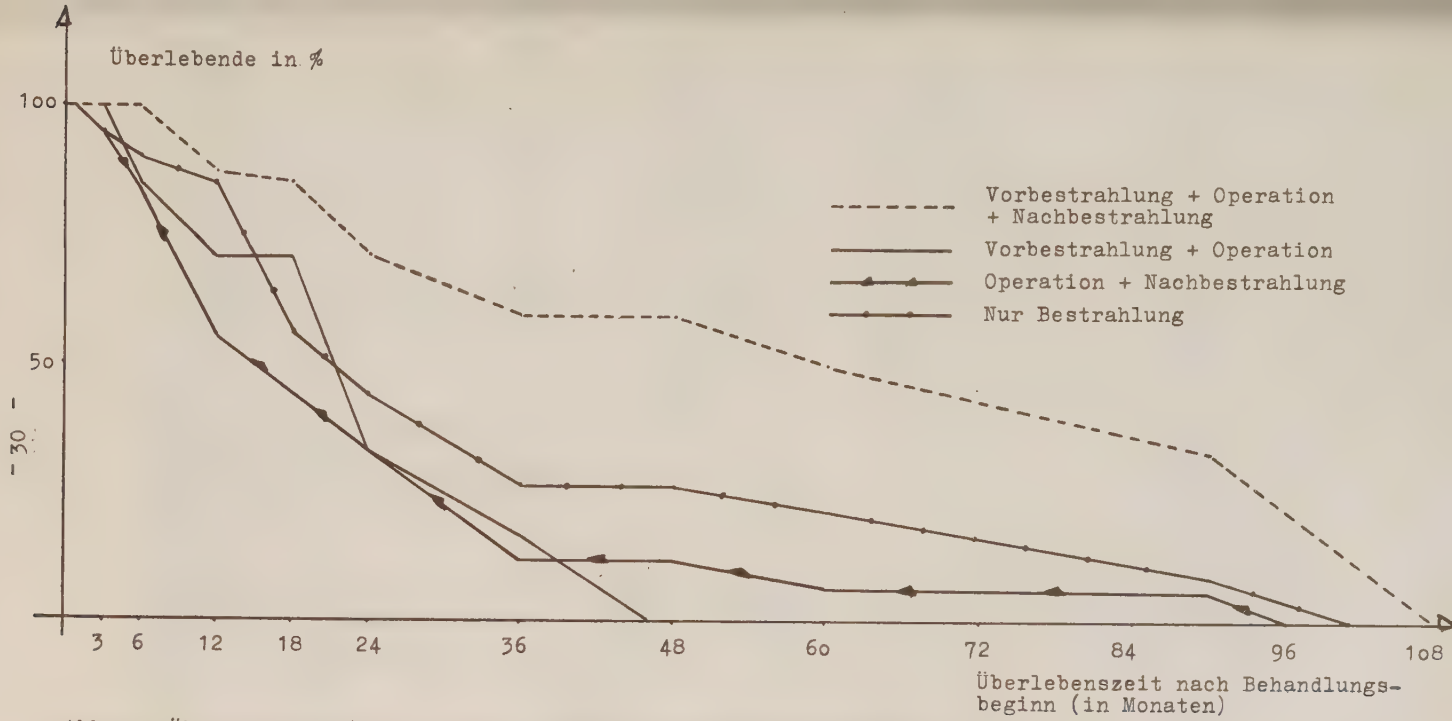


Abb. 4: Überlebenskurven von den 52 eigenen Knochensarkompatienten

Nach dem Kurvenverlauf scheint die Vorbestrahlung + Operation + Nachbestrahlung den anderen therapeutischen Maßnahmen überlegen zu sein. Um die Frage zu klären, ob dieser Unterschied signifikant ist, wurde der t-Test durchgeführt. In Bezug auf die mittlere Überlebenszeit in den Gruppen Vorbestrahlung + Operation + Nachbestrahlung und Operation + Nachbestrahlung ergibt sich: o,o5 P o,o25 , d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß das gefundene Ergebnis zufällig entstanden ist, wenn in Wirklichkeit kein Unterschied vorliegt, ist kleiner als 5 % aber größer als 2,5 %. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten beider Gruppen muß also als bedeutend erachtet werden.

Die entsprechenden Vergleiche zwischen den anderen Gruppen ergeben bei

V+OP+N - V+OP : o,2o P o,1o , d.h. P liegt zwischen 1o und 2o %, der Unterschied ist nicht signifikant.

V+OP+N - nur B: o,2o P o,1o

nur B - OP+N : o,4o P o,3o

Instruktiv ist auch ein Vergleich zwischen dem Anteil der Überlebenden und dem Anteil der insgesamt in der betreffenden Gruppe behandelten Patienten.

	Fünfjahresüberlebensrate		insgesamt behandelte Patienten	
Gruppe	absolut	in % der 5-J. Überlebenden	absolut	in % der Gesamtpatientenzahl
V+OP+N	2	33,3	8	15,4
V+OP	-	-	7	13,4
OP+N	1	16,65	18	34,6
nur B	3	49,95	19	36,6
	6	1oo	52	1oo

Obwohl nur 15,4 % aller Behandelten einer V+OP+N zugeführt wurden, stellte diese Gruppe 33,3 % aller Fünfjahresüberlebenden. Sie übertrifft damit, wenn man unvoreingenommen alle vier Therapiekombinationen als gleichwertig betrachtet, die Erwartungen um das 2,16 fache.

Ähnlich ist es bei den nur Bestrahlten. Die OP+N und die V+OP bieten gegenteilige Resultate.

b. Eine andere summarische Prüfung des Bestrahlungserfolges stellt die Untersuchung der Frage dar, ob zwischen verabreichter Strahlendosis und Überlebenszeit eine Abhängigkeit besteht.

Als Einheit der Strahlendosis wird in den Bestrahlungsprotokollen das R gebraucht. Weil jedoch verschiedene Strahlenquellen zur Anwendung kamen: konventionelle und ultraharte Röntgenstrahlen, Co^{60} und ß-Strahlen, war es nötig, die in R angegebenen Strahlendosen in rad-Einheiten auszudrücken, um die vergleichbaren Werte der Energieabsorption zu erhalten. Dazu wurden folgende Umrechnungsfaktoren (= Quotienten aus Energiedosis/Ionendosis) verwendet:

Übersicht 3: Koeffizienten zur Umrechnung der Strahlendosis 1 R in rad nach BREITLING (1964) und LAUGHLIN (1953)+

Strahlenqualität	rad-Werte bzw. Umrechnungsfaktoren für Knochen	Weichteile
A. konventionelle Röntgenstrahlen		
18o kV und		
2oo kV	1,79+	o,94+
22o kV	1,33+	o,95+
B. ultraharte Röntgenstrahlen des		
Betatron (15 MV)	o,99	o,95
Co^{60} (1,2 MeV)	o,99	o,88
C. schnelle Elektronen des Betatron		
9 MeV	1,1o	o,89
12 MeV	1,12	o,87
15 MeV	1,13	o,86

Für eine Relation zwischen Strahlendosis und Überlebenszeit sind in den drei Behandlungsreihen mit

Operation keine Anhaltspunkte zu erkennen. In der Gruppe V+OP+N belief sich beispielsweise die Strahlendosis bei dem mit 9 Monaten am kürzesten überlebenden Patienten auf 8255 rad HD, bei dem mit 108 Monaten am längsten überlebenden Kranken aber nur auf 6160 rad HD. In den Gruppen V+OP und OP+N liegen die Dinge nicht anders.

Erläuternd ist zu diesen Resultaten zu bemerken, daß die postoperative Bestrahlung der regionären Lymphknoten nach radikaler Entfernung des Tumorgewebes eine Verbesserung des Ergebnisses dann nicht erzielen kann, wenn eine hämatogene Metastasierung bereits vor dem chirurgischen Eingriff erfolgt ist oder die Operation allein zur Heilung geführt hätte. Ein Einfluß der präoperativen Bestrahlung auf die Überlebenszeit ist jedoch zu erwarten, wenn durch die nachfolgende Operation eine hämatogene Verschleppung der geschädigten Geschwulstzellen provoziert wurde.

Bei den nur Bestrahlten, für die diese Variablen nicht in Ansatz zu bringen sind, ist tatsächlich eine Abhängigkeit von der Tumordosis festzustellen:

Zahl der Patienten	Überlebenszeit in Monaten	Herddosis in rad
6 von 8	2 - 17	unter 8500
10 von 11	18 - 108	9000 und mehr

c. Keine greifbaren Ergebnisse bringt die Betrachtung der Überlebenszeit unter dem Blickwinkel der Anamnesendauer.

2. Nachdem im Vorstehenden die vier Behandlungsmethoden auf ihre Wirksamkeit untersucht wurden, soll der Therapieerfolg nun von der histologischen Seite her gesehen werden.

	Zahl der Patienten insgesamt	zur Zeit lebende Patienten	Fünfjahres-überlebensrate absolut	in %	mittlere Überlebens-zeit in Monaten
Osteo-Sa.	36	14	6 von 27+	22,2	32,6++
osteoblast.	28	13	4 von 19	21	31,6
chondrobl.	8	1	2 von 8	25	35,7
Chondro-Sa.	1o	2	o von 8	-	18,7
EWING-Sa.	6	2	o von 4	-	16,1

+ alle verfügbaren Patienten mit Ausnahme von denen, die leben, aber die Fünfjahresgrenze noch nicht erreicht haben

++ einschließlich der lebenden Patienten

a. Die Fünfjahresüberlebensrate von 22,2 % bei den Osteosarkomen stimmt mit den neueren Literaturangaben gut überein (DAHLIN 1957, PLATT 1962; siehe Tabelle 1, S.47). In der Gruppe der Chondro- und EWING-Sarkome fehlen jedoch Fünfjahresüberlebende. Diese Feststellung braucht indes, wegen der kleinen Patientenzahl, nicht zu verwundern: stellt man z.B. die für EWING-Sarkompatienten etwa 15 % betragende Fünfjahresüberlebensrate in Rechnung, dann können nämlich im untersuchten Krankengut bei diesen Tumoren theoretisch nur o,6 Überlebende erwartet werden!

b. Einzelheiten von den drei Knochensarkomgruppen.

Von den 6 eigenen EWING-Sarkompatienten ist zu berichten, daß innerhalb von 2 Jahren 4 von 5 starben. Das sind 8o %. DAHLIN (1961) gibt für den gleichen Zeitraum 71,5 % Todesfälle an und SCHAJOWICZ (1959) 84,5 %. 2 Kranke sind noch am Leben und erreichten bisher Überlebenszeiten von 17 bzw. 29 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit ist mit 16,1 Monaten entsprechend kurz; siehe dazu die nachstehenden Vergleichsangaben.

Übersicht 4: Behandlungsergebnisse von 13 EWING-Sarkompatienten, mitgeteilt von GUILLEMINET und Mitarbeitern (1959)

Therapie	Krankenzahl	mittlere Überlebenszeit in Monaten
nur B	7	9
OP+N	3	16
Bestrahlung + Cytostatika	3	24

Die entscheidende Behandlung unserer 6 EWING-Sarkomkranken war mit einer Ausnahme, in der eine Tumorresektion vorgenommen wurde, eine radiologische; bei 5 von den 6 Kranken wurden zusätzlich teils vor, teils erst nach der Feststellung von Lungenmetastasen, Kuren mit zytostatischen Substanzen z.B. Endoxan^{R}, SPI und SPG, durchgeführt. Die am Tumorherd verabreichten Strahlendosen schwanken zwischen 4000 und 13000 rad, eine lineare Beziehung zur Überlebenszeit besteht nicht. 7 Monate nach der ersten Bestrahlungsserie zeigten bereits 5 Patienten Lungenmetastasen; bei der Hälfte der Fälle kam es zu pathologischen Frakturen.

Von den 10 Chondrosarkompatienten wurde dagegen nur 1 ausschließlich bestrahlt, und dies nur, weil der Erkrankte eine Operation strikt ablehnte. Dennoch lag seine Überlebenszeit mit 27 Monaten erheblich über dem überraschend niedrigen Mittelwert. Die auf den im Bereich des Sternums gelegenen Tumor in drei Serien (mit Intervallen von 13 bzw. 8 Monaten) eingestrahlte Herddosis betrug 16200 rad. Die anderen 9 Patienten wurden einer kombinierten chirurgisch-radiologischen Therapie zugeführt: 6 wurden operiert + nachbestrahlt, 2 vorbestrahlt + operiert + nachbestrahlt und 1 vorbestrahlt + operiert. Die applizierten Herddosen streuten auch hier beträchtlich: für die Extremwerte der Überlebenszeit (= 3 und 35 Monate) finden sich Tumordosen von 5150 und 4880 rad. Die anderen Patienten bekamen zum Teil Herddosen von 8200 bis 23300 rad. Lungenmetastasen wurden innerhalb eines Jahres in 4 Fällen festgestellt. Zu Spontanfrakturen kam es nicht.

Bei 2 Kranken entwickelte sich eine Querschnittslähmung.

Während bei den Chondro- und EWING-Sarkomen eine Therapieform dominiert, ist die Behandlung bei den Osteosarkompatienten weniger einheitlich:

Therapie	Zahl der Krankheitsfälle	Bemerkungen	mittlere Überlebenszeit in Monaten
nur B	13	2 Patienten waren inoperabel	33 (37,6+)
OP+N	11	bei 3 Kranken wurde eine Exkochleation, Exzision oder Resektion vorgenommen	25
V+OP+N	6	die Operation war in allen Fällen radikal	54
V+OP	6	"	23,4

+ ohne die beiden inoperablen Fälle

Innerhalb der Osteosarkomgruppe finden sich, wie schon beim Gesamtkrankengut, die besten Therapieerfolge bei den vorbestrahlten + operierten + nachbestrahlten Kranken bzw. bei den nur Bestrahlten. Die Tumordosen variieren erheblich, ebenso die Strahlendosen der regionären Lymphknoten. Der Patient mit der kürzesten Überlebenszeit (= 2 Monate) erhielt 6150 rad HD, der mit der längsten (= 108 Monate) 6160 rad HD. Die Spitzenwerte erreichten bei anderen mehr als 20000 rad HD. Deshalb ist die Angabe der Dosis, welche zur Zerstörung eines Tumors notwendig ist, anhand der 36 Osteosarkompatienten nicht möglich. Es besteht offenbar auch keine Relation zwischen Dosis und Überlebenszeit.

Knochensarkompatienten mit einer fünfjährigen Überlebenszeit sind Raritäten. Daher soll der K r a n k h e i t s v e r l a u f der 6 Fünfjahresüberlebenden dieses Krankengutes kurz skizziert werden:

Übersicht 5: Die Knochensarkompatienten mit fünfjähriger Überlebenszeit

Krankheitsfall	Histologie	Überlebenszeit in Monaten	Therapie	die dem Primärtumor verabreichte HD in rad	die den regionären Lymphknoten verabreichte HD in rad	Lokalisation	Alter bei Erkrankungsbeginn in Jahren	Gesamtdauer der Anamnese in Monaten
1	Sarkom röntgenologisch: Osteo-sarkom	61	nur B	4260	-	li. Sitzbein	9	2
2	Osteoid-sarkom riesenzellhaltig	64	nur B	27000	4300	li. Femurmitte	14	3
3	Chondro-osteoid-sarkom	85	V+OP+N	8950	4330	li. Tibiakopf	14	2
4	Osteo-sarkom, polymorphzellig	96	OP+N	-	6370	re. Humeruskopf	38	4
5	Chondro-osteoid-sarkom	101	nur B	18425	-	re. Tibiakopf	11	3
6	Osteoid-sarkom	108	V+OP+N	6160	3670	li. Tibiakopf	17	1
Lange Überlebenszeiten haben noch folgende Patienten:								
7	osteogenes osteolytisches Sarkom	58	V+OP+N	5110	5590	li. distaler Femurschaft	24	12
8	osteogenes osteolytisches Sarkom	55	OP+N	6780	-	re. Sitzbein	6	2
9	Sarkom röntgenologisch: osteogenes Sarkom	55	nur B	11710	3610	li. distale Femurmetaphyse	14	5

Anamnese und Therapie (insbesondere die Bestrahlungsdaten) der 9 Patienten

Fall 1: St., Willi (Krankenblatt-Nr. 44/1959)

Anamnese: FA und EA unauffällig.
Im Oktober 1958 bekam der damals 9-jährige Patient Schmerzen im Bereich der Innenseite des li.Oberschenkels. Sie nahmen allmählich zu und traten auch in der li.Leistenbeuge auf, so daß es beim Gehen zu einer ausgesprochenen Schonhaltung in der li.Hüfte kam. Der Hausarzt dachte zunächst an eine Nervenentzündung. Die Diagnose Osteosarkom wurde im Dezember 1958 an Hand eines Röntgenbildes gestellt.

Probeexzision: 13.1.59 in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen

Histolog. Diagnose: Maligner Tumor, Klassifizierung nicht sicher möglich. Röntgenologisch: Osteosarkom.

Therapie:
Bestr.: 22.12.58-9.1.59 li.Sitzbeinast 2180 rad HD (Konv.Röntgenstrahlen: 200 kV, 0,5 mm Cu-Filter, FHA 40 cm, (8x6) cm^2)
20. 4.59-4.5.59 li.Sitzbeinast 2080 rad HD "

Für Lungenmetastasen bestand am 25.7.63 kein Anhaltspunkt.

Jetzt: Der Patient lebt subjektiv und objektiv beschwerdefrei und ist als Schlosserlehrling tätig.

Fall 2: N., Rainer (Krankenblatt-Nr. 355/1959)

Anamnese: FA und EA unauffällig.
Mitte Juni 1959 (damaliges Alter 14 Jahre) traten Schmerzen im li.Knie auf, Angang August auch im li.Oberschenkel. Am 26.8.59 kam es zu einer pathologischen Fraktur des li.Femurs in Schaftmitte.

Probeexzision: 28.8.59 in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen

Histolog. Diagnose: Osteoid-Sarkom

Therapie: 28.8.59 Marknagelung der Fraktur. Von einer Exartikulation im Hüftgelenk wurde Abstand genommen, weil die Differentialdiagnose, in Frage kam noch ein riesenzellhaltiges Knochenfibrom, noch nicht geklärt war.
Der Patient erhielt Trenimon und Endoxan.

Bestr.:

16. 9.-17.1o.59	li.Oberschenkel	171oo rad HD	(Konv.Röntgenstrahlen: 2oo kV, o,5 mm Cu-Filter, FHA 4o cm, (1ox15) cm^2, Sieb)
6.11.-25.11.59	li.Oberschenkel	739o rad HD	"
11. 9.- 1.1o.59	li.Leiste	43oo rad HD	(ß-Strahlen: 15,8 MeV)
12. 7.- 8. 8.6o	li.Oberschenkel	255o rad HD	(ultraharte Röntgenstrahlen: 15,8 MV)

Wegen starker Schmerzen im li.Bein wurde am 25.2.6o die Chordotomie durchgeführt.
Für Tumorabsiedlungen in die Lungen bestand am 12.1.62 kein Anhalt.
Im Dezember 62 wurde der Kranke in der Orthopädischen Klinik der Universität Heidelberg aufgenommen, um die durch die Chordotomie gestörte Gehfähigkeit wieder herzustellen.

Jetzt: Der Patient lebte am 1.1.65 ohne Metastasen.

Fall 3: R., Siegfried (Krankenblatt-Nr. 581/1958)

Anamnese: FA und EA unauffällig.
Ende Oktober 1957 verspürte der damals 14 Jahre alte Patient erstmals Schmerzen im li.Knie. Nach drei Wochen konsultierte er den Hausarzt, der ihn drei Wochen später in die Chirurgische Poliklinik der Universität Tübingen überwies.

Probeexzision: keine

Histolog. Diagnose: Chondro-osteoid-sarkom

Therapie:

Vorbestr.: 13.12.-27.12.57 li.Tibiakopf 8950 rad HD (Konv.Röntgenstrahlen: 200 kV, 0,5 mm Cu-Filter, FHA 40 cm, (10x15) cm^2, Sieb)

Operation: 30.12.57 Amputation des Oberschenkels im Übergang unteres/mittleres Drittel

Nachbestr.:
7. 1.-11. 1.58 li.Leiste 860 rad HD (ß-Strahlen: 15,8 MeV)
12. 4.- 3. 3.58 li.Leiste 1410 rad HD (Konv.Röntgenstrahlen: 200 kV, 0,5 mm Cu-Filter, FHA 40 cm, (10x15) cm^2)
9. 2.-28. 2.59 li.Leiste 2060 rad HD (ß-Strahlen: 15,8 MeV)

Eine Lungenaufnahme am 2.5.62 ergab keinen Anhalt für Metastasen.

Jetzt: Patient lebt bei Wohlbefinden.

Fall 4: H., Fritz (Krankenblatt-Nr. 303/1956)

Anamnese: Am 10.9.56 zog sich der Patient (damaliges Alter 38 Jahre) durch einen Betriebsunfall eine "Muskelzerrung" im re. Schulterbereich zu. Wegen eines verdächtigen Röntgenbefundes schickte ihn der Durchgangsarzt zum Fachröntgenologen.

Probeexzision: keine

Histolog. Diagnose: Polymorphzelliges Osteosarkom

Therapie:

Operation: 4.1.57 interthorako-skapuläre Amputation des re. Armes

Nachbestr.: 17.1.-11.2.57 re Supraklavikularfeld, vorderes und hinteres Schulterfeld 3540 rad HD (Konv.Röntgenstrahlen: 200 kV, 0,5 mm Cu-Filter, FHA 40 cm, (10x15) cm^2)

3.6.-29.7.57 " 2825 rad HD "

Am 15.5.64 lag röntgenologisch kein Anhalt für Lungenmetastasen vor.

Jetzt: Der Patient hat keine Klagen. Er ist als Feld- und Waldschütz beschäftigt.

Anmerkung: Am 19.2.62 wurde ein Karzinom des Colon descendens entfernt.

Fall 5: F., Kurt-Rüdiger (Krankenblatt-Nr. 256/1958)

Anamnese: FA und EA unauffällig.
Im Januar 1951 ging der damals 11-jährige Kranke wegen Schmerzen im Tibiakopf re. zum Hausarzt.

Probeexzision: Januar 1951 im Kreiskrankenhaus Ebingen

Histolog. Diagnose: Chondro-osteoid-sarkom

Therapie: Bestr.: Da eine Operation abgelehnt wurde, erfolgte eine Strahlenbehandlung.

3o. 1.-23. 2.51	re.Unterschenkel	658o rad HD	(Konv.Röntgenstrahlen: 18o kV, o,5 mm Cu-Filter, FHA 4o cm, (1ox15) cm^2)
18. 5.-12. 6.51	re.Unterschenkel	658o rad HD	"
2o.11.- 7.12.51	re.Unterschenkel	5265 rad HD	"

Ende Juli 1958 stürzte der Patient vom Moped und seitdem verspürt er wieder Schmerzen im re.Knie. Da der röntgenologische und klinische Befund für einen Krankheitsrückfall sprachen, entschied sich der Patient für einen operativen Eingriff.

Operation: 8.9.58 Gliedabtrennung in der re.Oberschenkelmitte.
Die histologische Untersuchung des Operationspräparates bestätigte die Bildung eines ausgedehnten Rezidives des im Januar 1951 diagnostizierten Chondro-osteoid-sarkoms.
Auf der Thoraxübersichtsaufnahme vom 3o.1o.58 waren in den basalen Lungenabschnitten bereits einzelne bis hirsekorngroße Rundschatten zu sehen. Am 11.12.58 wurde unter Endoxanschutz (Beginn der Kur am 3.12.58, tägliche Dosis 2oo, später 4oo mg iv., insgesamt 6ooo mg) mehrere Lymphome aus der re.Leiste entfernt, die sich feingeweblich als Metastasen erwiesen. Der Zustand des Kranken verschlechterte sich fortlaufend. Am 21.6.59 erlag er seinem Leiden.

Fall 6: F., Horst (Krankenblatt-Nr. 252/1964)

Anamnese: Der Vater starb an einem Gehirntumor. Ansonst ist die FA wie die EA unauffällig. Im Dezember 1955 bekam der damals 17 Jahre alte Patient stechende Schmerzen im li. Knie, die langsam an Intensität zunahmen. Im Januar 1956 stationäre Aufnahme in der Orthopädischen Klinik der Universität Tübingen. Dort wurde röntgenologisch ein Knochensarkom im Bereich des li. Tibiakopfes diagnostiziert.

Probeexzision: keine

Histolog. Diagnose: Osteoid-sarkom

Therapie:

Vorbestr.:	12.1.- 9.2.56	li. Tibiakopf	6160 rad HD	(Konv. Röntgenstrahlen: 180 kV, 0,5 mm Cu-Filter, FHA 40 cm, (10x15) cm^2)
		li. Leiste	1560 rad HD	"
Operation:	15.2.56 Amputation des li. Oberschenkels bis auf einen 10 cm langen Stumpf.			
Nachbestr.:	14.5.-28.5.56	li. Leiste	1170 rad HD	"
	22.1.- 2.2.57	li. Leiste	940 rad HD	"

Im Dezember 1957 wurde anläßlich einer Röntgenkontrollaufnahme eine faustgroße Metastase im re. Lungenoberfeld festgestellt. Sie bildete sich auf Bestrahlung hin zurück. (Zunächst 15 MV Röntgenstrahlung, später konventionelle Röntgentiefentherapie, insgesamt 8100 rad HD.) Im April 1958 trat dann im re. Lungenunterfeld eine 2. Metastase auf. Deshalb erhielt der Kranke Sarvinal^{R}. Er bekam außerdem Endoxan^{R}, bis Ende 1964 insgesamt 18500 mg.

Jetzt: Am 19.6.65 wurde bemerkt, daß die bis dahin kirschgroße Metastase des re. Lungenunterfeldes an Größe gewonnen hatte. Sie wurde daher vom 28.6.- 30.6.65 gezielt mit 1500 R OD (17 MV Röntgenstrahlung) vorbestrahlt und am 1.7.65 in der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen durch Resektion des Lungenmittellappens entfernt. Bei der histologischen Untersuchung des Operationspräparates konnten neben Osteoid rudimentäre Knochenbälkchen differenziert werden. Ein ebenfalls durchgemusterter Hiluslymphknoten ließ kein Geschwulstgewebe erkennen. Der Patient wurde am 14.7.65 nach Hause entlassen. Der Kranke fühlte sich immer wohl und ging seinem Beruf als Zahntechniker nach.

Fall 7: Sch., Inge (Krankenblatt-Nr. 221/196o)

Anamnese: Seit Anfang 1959 machte der damals 24-jährigen das li. Knie immer wieder Beschwerden, seit Oktober 1959 bestanden rezidivierende Kniegelenksergüsse. Auf der Röntgenaufnahme war im distalen Femurdrittel eine sklerotische Verdichtung zu erkennen. Zur weiteren Klärung wurde deshalb aus diesem Bezirk im KKH Kirchheim/Teck am 29.1.6o ein Knochenspan entnommen. Histologische Diagnose: Riesenzellgeschwulst. Daraufhin wurde die Patientin in die Chirurgische Klinik der Universität Tübingen verlegt.
Nach dem Röntgenbefund erschien ein Riesenzelltumor unwahrscheinlich. Deshalb entschloß man sich zu einer erneuten

Probeexzision: am 27.2.6o

Histolog. Diagnose: osteogenes osteolytisches Sarkom

Therapie:

Vorbestr.:	14.3.-28.2.6o	li.distaler Femurschaft	511o rad HD (ultraharte Röntgenstrahlen: 15,8 MV, FHA 65 cm)
		li.Leiste	387o rad HD (ß-Strahlen: 15,8 MeV)
Operation:	1o.6.6o	Amputation im proximalen Oberschenkeldrittel	
Nachbestr.:	25.7.- 5.8.6o	li.Leiste	172o rad HD "

Am 8.4.64 ließ eine Thoraxübersichtsaufnahme keinen Anhalt für Metastasen erkennen.

Jetzt: Das Allgemeinbefinden der Patientin ist gut. Sie trägt eine Prothese.

Fall 8: K., Alfred (Krankenblatt-Nr. 404/1960

Anamnese: FA und EA unauffällig.
Im Mai 1960 begann der damals 6 1/2 jährige Patient über Schmerzen beim Sitzen und bei schnellen Bewegungen zu klagen. Seit dieser Zeit nahm er auch stark an Gewicht ab. Der Hausarzt ließ im Kreiskrankenhaus Aalen Röntgenaufnahmen machen und schickte ihn darauf in die Chirurgische Klinik der Universität Tübingen zur stationären Behandlung.

Probeexzision: 18.6.60

Histolog. Diagnose: osteogenes osteolytisches Sarkom

Therapie:
Operation: 18. 6.60 Ausräumung der mit sulzigem Gewebe ausgefüllten Höhle im re.Sitzbein

Nachbestr.: 25. 6.-13. 7.60 re.Tuber ossis ischii 4520 rad HD (ß-Strahlen: 15,8 MeV)
3.11.-18.11.60 re.Tuber ossis ischii 2260 rad HD "

Eine Röntgenuntersuchung des Thorax am 20.4.65 gab keinen Anhaltspunkt für Lungenherde.

Jetzt: Der Patient hat keinerlei Klagen.

Fall 9: S., Heidemarie (Krankenblatt-Nr. 47o/1964)

Anamnese: FA und EA unauffällig.
Im Januar 196o verspürte die damals 14-jährige Kranke erstmals ein Ziehen im li.Oberschenkel und in der li.Kniegegend, im April 196o trat eine Anschwellung des li.Kniegelenkes hinzu. Aufgrund des Röntgenbefundes vom 23.5.6o wurde die Diagnose Osteosarkom gestellt.

Probeexzision: 5.7.6o in der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen

Histolog. Diagnose: Malignom. Eine nähere Klassifikation war an dem hochgradig regressiv umgewandelten Material nicht möglich.
Klinische und röntgenologische Diagnose: Osteosarkom

Therapie: Bestr.: Wegen Ablehnung der vorgeschlagenen Amputation wurde ausschließlich bestrahlt.

15. 6.-23. 7.6o	li.Femurmetaphyse	4775 rad HD	(ultraharte Röntgenstrahlen: 15,8 MV, FHA 63 cm)
23. 8.- 7. 9.6o	li.Leiste	361o rad HD	(ß-Strahlen: 15,8 MeV)
9.11.- 6.12.6o	li.Femurmetaphyse	398o rad HD	(ultraharte Röntgenstrahlen: 15,8 MV, FHA 63 cm)
24. 9.-12.1o.62	li.Femurmetaphyse	295o rad HD	"

Am 7.11.6o kam es zu einer pathologischen Fraktur des li.Oberschenkels, supracondylär. Sie wurde durch einen Gipsverband ruhiggestellt. Am 3o.3.62 wurden anläßlich einer Lungenkontrollaufnahme zwei haselnußgroße, fast kalkdichte Rundschatten im re.Lungenmittel- und Lungenunterfeld bemerkt. Wegen dieser fraglichen Lungenmetastasen, der Röntgenbefund hatte sich am 12.6.62 unverändert dargestellt, wurde am 14.6.62 eine Endoxankur eingeleitet. Das Mädchen bekam 1oo mg/die, insgesamt 6ooo - 8ooo mg. Am 17.1o.62 waren die Verschattungen nicht mehr nachzuweisen.

Jetzt: Im Mai 1964 begann die Patientin zu husten und im August 1964 waren röntgenologisch bereits ausgedehnte Tumormetastasen im li.dorsalen Lungenmittel- und Lungenuntergeschoß zu erkennen. Trotz Lungenabschnittsbestrahlung mit 3ooo rad HD einer 17 MV Röntgenstrahlung im August/September 1964 und anschließender Endoxanmedikation (1oooo mg) zeigte die Thoraxübersichtsaufnahme im Januar 1965 eine Verschlechterung des Befundes. Seit Ende Februar 1965 ist die Patientin bettlägrig.

D i s k u s s i o n der Ergebnisse

Die in dieser Untersuchung gesammelten Erfahrungen bestätigen die in der Fachliteratur angegebenen geringen Überlebensaussichten der Knochensarkompatienten. Zur Orientierung über die anderenorts erzielten Erfolge und zum Vergleich mit den eigenen Resultaten sind die im Schrifttum für die drei Tumorgruppen auffindbaren Überlebensraten in der Tabelle 1 zusammengetragen worden (siehe auch Abb. 4). Diesen Werten muß man mit Skepsis begegnen, da sie wegen der uneinheitlich angewandten Nomenklatur zum Teil nicht miteinander vergleichbar sind. Aus diesem Grunde kann die Diskrepanz der von den einzelnen Autoren veröffentlichten Erfolgsquoten nicht überraschen.

Die Überlebensrate von 22,2 % bei den Osteosarkompatienten entspricht voll den Erwartungen. Erstaunlich ist dagegen das schlechte Ergebnis bei den an einem Chondrosarkom Erkrankten. Obwohl als Zehnjahresüberlebensrate Werte von 23 % und 3o % mitgeteilt werden, waren von den 1o eigenen Patienten nach 34 Monaten bereits 8 verstorben. 2 überlebten bisher 28 und 35 Monate. In Anbetracht der kleinen Krankenzahl ist dieses Ergebnis wahrscheinlich ein zufälliges.

Von den 6 EWING-Sarkompatienten erreichte bislang ebenfalls keiner die Fünfjahresgrenze. Da diese Tumoren von allen Knochensarkomen die schlechteste Prognose haben und da die Zahl der Krankheitsfälle klein ist, war ein anderes Resultat auch gar nicht zu erwarten. Immerhin sind bis jetzt noch 2 Patienten, 17 bzw. 29 Monate nach Behandlungsbeginn, am Leben.

Ebenso interessant wie die Größe der Überlebensraten sind die Resultate, welche mit den vier Behandlungskombinationen erzielt wurden.

Das Urteil über die Wirksamkeit der vier Kombinationen wird durch die unterschiedliche Zusammensetzung des Patientengutes in den einzelnen Gruppen erschwert. Am erfolgreichsten erweist sich die Vorbestrahlung + Operation + Nachbestrahlung. Von den 8 Patienten dieser Gruppe sind

Tabelle 1: Zusammenstellung einiger Überlebensraten bei Osteo-, Chondro- und EWING-Sarkomen

Autor	Jahr der Veröffentlichung	Bezeichnung	Zahl der untersuchten Fälle	Fünfjahresüberlebensrate
COVENTRY und DAHLIN	1957	Osteosarkome	353	19,3 %
LINDBOM, SÖDERBERG und SPJUT	1961	Osteosarkome	96	18,5 %
FARRELL und RAVENTOS	1964	Osteosarkome	42	16,6 %
von RONNEN	1963	Osteosarkome	86	15,9 %
PHELAN und CABRERA	1964	Osteosarkome	5o	14 %
PLATT	1962	osteogene Sarkome	121	24,8 %
PRICE	1961	osteogene Sarkome	88	17 %
HADZIDEKOV und MITROV	1962	osteogene Sarkome	86	13,9 %
CEDERLÖF, HIERTONN und SALEN	196o	osteogene Sarkome	27	11,1 %
(TUDWAY	1961	osteogene Sarkome	6o	26 % *)

* Diese Angabe bezieht sich auf eine 3-Jahresüberlebenszeit.

Fortsetzung der Tabelle 1:

Autor	Jahr der Veröffentlichung	Bezeichnung	Zahl der untersuchten Fälle	Zehnjahresüberlebensrate
DAHLIN und HENDERSON	1956	Chondrosarkome	143	3o %
LINDBOM, SÖDERBERG und SPJUT	1961	Chondrosarkome	39	23 %

				Fünfjahresüberlebensrate
DAHLIN, HENDERSON und SCANLON	1961	EWING-Sarkome	133	15 %
PLATT	1962	EWING-Sarkome	3o	26,6%
SCHAJOWICZ	1959	EWING-Sarkome	51	15,8%
WANG und SCHULZ	1953	EWING-Sarkome	5o	14 %
von RONNEN	1963	EWING-Sarkome	45	9 %

2 verstorben, die übrigen 6 erreichten bisher Überlebenszeiten von 15 - 1o8 Monaten. Der Unterschied ist jedoch nur gegenüber der Gruppe Operation + Nachbestrahlung signifikant.

Nicht zu den Vorstellungen von dem Wert der präoperativen Bestrahlung passen die Ergebnisse der 7 vorbestrahlten + operierten Patienten: 5 starben innerhalb von 24 Monaten, 2 überlebten bis heute 21 bzw. 46 Monate.

Wenig besser ist die Situation bei den 18 operierten + nachbestrahlten Kranken, von denen 15 innerhalb 34 Monate starben und die 3 restlichen bis jetzt eine Überlebenszeit von 3o, 55 bzw. 96 Monaten erreicht haben.

Erfreulicher gestaltet sich das Bild bei den 19 nur Bestrahlten. 12 starben innerhalb von 1o1 Monaten. 7 Patienten sind 2o - 64 Monate nach Beginn der Radiotherapie noch am Leben.

Aus der Sicht dieses Krankengutes ist als therapeutisches Vorgehen die Vorbestrahlung + Operation + Nachbestrahlung oder nur die Bestrahlung indiziert. Damit schließen wir uns den sich mehrenden Stimmen an, die der Vorbestrahlung eine größere Anwendung einräumen. Folgende Autoren plädieren u.a. ebenfalls für die Vorbestrahlung: CADE (London), CEDERLÖF und Mitarbeiter (Stockholm), von RONNEN (Leiden), du MESNIL de ROCHEMONT (Marburg).

Abschließend ist nach den bisherigen Erfahrungen zur heutigen Therapie der Osteo- und EWING-Sarkome zu sagen, daß es am günstigsten erscheint, sofort mit einer hochdosierten Bestrahlung zu beginnen und bei den 6 Monate lang metastasenfrei bleibenden Patienten eine Operation anzuschließen. Bei den Chondrosarkomen ist dagegen die frühzeitige Radikaloperation die Therapie der Wahl.

Die Überlebensraten der Knochensarkompatienten sind nicht sehr ermutigend; für alle Formen zusammen erhält man bei diesem Krankengut den Wert von 15,4 %. Die Prognose ist aber noch ernster, wenn man bedenkt, daß diese Zahl nicht die endgültige Heilung angibt. So erlag noch einer

der 6 Osteosarkompatienten, welche die Fünfjahresgrenze erlebt haben, nach 1o1 Monaten seinem Leiden.

Es fehlt aber nicht an Beispielen, die immer wieder zur Behandlung dieser Geschwülste anspornen. Ein solches ist der Patient Horst F. (Fall 6), bei dem, trotz des Auftretens von Lungenmetastasen die Therapie nicht einer Resignation geopfert wurde und der heute, bei völligem subjektiven Wohlbefinden, seinem Beruf als Zahntechniker nachgehen kann.

V. Zusammenfassung

Nach Erläuterung der Nomenklaturschwierigkeiten und Definition der Begriffe Knochensarkom, insbesondere Osteo-, Chondro- und EWING-Sarkom, werden die im Schrifttum mitgeteilten Behandlungsmethoden und -ergebnisse besprochen. Daran schließt sich die Analyse der 52 eigenen Fälle von Knochensarkomerkrankungen an:

Die Behandlungsergebnisse sprechen eindeutig für die Bevorzugung der Vorbestrahlung + Operation + Nachbestrahlung. Etwas weniger gute Resultate zeitigt die Radiotherapie alleine. Die erforderlichen Strahlendosen am Herd dürfen aber nicht unter 8500 - 9000 rad liegen! Erheblich schlechtere Erfolge bieten die Kombinationen Operation + Nachbestrahlung (der Unterschied gegenüber der Kombination Vorbestrahlung + Operation + Nachbestrahlung ist signifikant) und Vorbestrahlung + Operation. Die Fünfjahresüberlebensrate erreicht bei den Osteosarkomen 22,2 %, beim Gesamtkrankengut 15,4 %

Literaturverzeichnis

Bauer, K.H.: Das Krebsproblem. Springer-Verlag,Berlin-Göttingen-Heidelberg (1963)

Boyd, W.: Surgical Pathology. Saunders Co.,Philadelphia and London (1948)

Breitling, G.: Dosimetrie hochenergetischer Strahlen. Radiologe 4,275-278 (1964)

Broders, A.C.: The microscopic grading of cancer. In: Treatment of cancer and allied diseases by Pack,G.T.and Livingston,E.M. Vol.1,19-41 Hoeber Inc.New York (194o), zitiert nach Dahlin und Coventry (1957)

Cade, S.: Osteogenic sarcoma. A study based on 133 patients. Excerpta med.(Amst.)Sect.XVI Cancer 5,311o (1957)

Cederlöf, S., Hierton, T. and Salen, E.: A follow-up study of 41 osteogenic sarcoma. Excerpta med.(Amst.)Sect.XVI Cancer 9,1 2817 (1961)

Coley, B.L. and Harrold, C.C.: An analysis of 59 cases of osteogenic sarcoma with survival for 5 years or more. J.Bone Jt.Surg.32A,3o7-31o (195o)

Dahlin, D.C. and Coventry, M.B.: Osteogenic sarcoma. A critical analysis of 43o cases. J.Bone Jt.Surg.39A,741-758 (1957)

Dahlin, D.C., Coventry, M.B.a. Scanlon, B.W.: Ewing's sarcoma. A critical analysis of 165 cases. J.Bone Jt.Surg.43A,185-192 (1961)

Dahlin, D.C. and Henderson E.D.: Chondrosarcoma. A surgical and pathological problem. Review of 212 cases. J.Bone Jt.Surg.38A,1o25 (1956)

Dahlin, D.C.: Bone tumors. Analysis of 2276 cases. Charles C.Thomas,Springfield,Illinois (1957)

Dunaeva, L.A.: X-Ray therapy of 42 osteosarcoma. Excerpta med.(Amst.)Sect.IX Surg.16,1 2862 (1962)

Ecke, H. und Haering, M.: Primäre Knochensarkome der Gießener Chir. Universitätsklinik im Zeitraum 1945-196o. Bruns Beitr.klin.Chir.2o3,47-56 (1961)

Emmrich, P.H.: Beobachtungen über die Strahlenempfindlichkeit osteogener Sarkome. Chirurg 35,73-76 (1964)

Ewing, J.: A review of the classification of bone tumors. Surg.Gyn.Obst.68,971-978 (1939)

Farrell, C. and Raventos, A.: Experiences in treating osteosarcoma at the Hospital of the University of Pennsylvania. Radiology 83,1o8o-1o83 (1964)

Ferguson, A.B.: Treatment of osteogenic sarcoma. J.Bone Jt.Surg.22,912-916 (194o), zitiert nach Jaffe (1958)

Geschickter, C.F.a. Copeland, M.M.: Tumors of bone. Amer.J.Cancer (1931), zitiert nach Herzog (1944)

Hadzidekov, G. und Mitrov, G.: Zur Frage der Röntgendiagnostik und Telegammatherapie der malignen Skelettumoren. Radiobiol.Radiother.(Berl.)3,6o1-6o8 (1962)

Hellner, H.: Die Knochengeschwülste. Springer-Verlag,Berlin-Göttingen-Heidelberg (195o)

Herzog, G.: Die primären Knochengeschwülste. In: Hdbch.spez.path.Anat.u.Histol.von R.Rössle,Bd.9,5 (1944)

Jaffe, H.L.: Tumors and tumorous conditions of bones and joints. Lea and Fibiger,Philadelphia (1958)

Krebs, C.: 25 years experience in the treatment of osteosarcoma. Acta radiol.(Stockh.)58,369-384 (1962)

Kohler, A.: Über Knochensarkome und ihre Strahlenreaktion. Strahlentherapie 1oo,496-511 (1956)

Kolodny, A.: Bone sarcoma. Surg.Gyn.Obst.44,126 (1927), zitiert nach Herzog (1944)

Langenskjöld, F.: Über Geschwülste in den langen Röhrenknochen besonders mit Rücksicht auf Diagnose und Behandlung. Finska Läk.Sällsk.Handl.72,313 (1927), zitiert nach Herzog (1944)

Laughlin, J.S.and Johns, H.E.: In:Hine-Brownell,Radiation dosimetry, New York (1956), zitiert nach Schoen,D.: Strahlentherapie 12o,235-335 (1963)

Leb, A.: Die Koordination der Strahlentherapie und der chirurgischen Behandlung bei malignen Knochentumoren. Radiol.austriaca 9,73-83 (1956)

Lebrun, J.: Present-day trends in the treatment of osteosarcoma. Excerpta med.(Amst.)Sect.IX Surg.9,1 1296 (1955)

Lichtenstein, L.: Bone Tumors. C.V.Mosby Co.,St.Louis (1959)

Liebegott, G.: Die Morphologie der primären Knochengeschwülste. Verh.dtsch.orthop.Ges.(Beil.Z.Orthop. 93) 1o1-132 (196o)

Lindbom, A., Söderberg, G.and Spjut, H.: Osteosarcoma. A review of 96 cases. Acta radiol.(Stockh.)56,1-19 (1961)

Lindbom, A., Söderberg, G.and Spjut, H.: Primary chondrosarcoma of bone. Acta radiol.(Stockh.)55,81-96 (1961)

Macchi, L. und Papagni, L.: Der gegenwärtige Stand der Röntgentherapie bei den Osteosarkomen. Zbl.Chir.153,243 (1959)

Malmgren, R.A.: et al. Method of cytologic detection of tumor cells in whole blood. J.Nat.Cancer Inst.2o,12o3-1213 (1958) zitiert nach Sherman u.Roshen (1962)

McDonald and Budd, I.W.: Osteogenic sarcoma. A modified nomenclature and a review of 118 five-year cures. Surg.Gyn.Obst.77,413-421 (1943)

Mitrov, G.: Radiological and combined treatment of osteogenic sarcoma cases. Excerpta med.(Amst.)Sect.XVI Cancer 1o,2 51oo (1962)

Ott, G. und Frey, R.: Klinik, Behandlung und Statistik der Sarkome. Ergebn.Chir.Orthop.43,41o-551 (1961)

Phelan, J.T. and Cabrera, A.: Osteosarcoma of bone. Surg.Gyn.Obst.118,33o-336 (1964)

Platt, H.: Survival in 256 bone sarcoma. Excerpta med.(Amst.)Sect.XVI Cancer 11,1 2263 (1963)

Price, G.: Osteogenic sarcoma. An analysis of survival and its relationship to histological grading and structure. J.Bone Jt.Surg.43B,3oo-313 (1961)

v.Ronnen, J.R.: Die Stellung der Strahlenbehandlung bei den wichtigsten Arten primärer Skelettsarkome. Deutscher Röntgenkongreß 1963: Strahlentherapie, Sonderband 55B,235-244 (1964)

Ross, M.: Osteogenic sarcoma. A review of 132 cases. Brit.J.Radiol.37,259-286 (1964)

Ruckensteiner,E.: Zur Beurteilung der Bösartigkeit von Knochengeschwülsten. Radiologe 1,199-2o2 (1961)

Savchenko, E.D. and Mitrov, G.: Pathomorphological changes in telegammatherapy of 21 osteogenic sarcoma. Excerpta med.(Amst.)Sect.IX Surg.16,1 2864 (1963)

Schajowicz, F.: Ewing's sarcoma and reticulumcell-sarcoma with special reference to the histochemical demonstration of glycogen as an aid to differential diagnosis. J.Bone Jt.Surg.41A,349-356 (1959)

Schoen, D.: Bericht von dem X.Internationalen Radiologenkongreß in Montreal 1962. Deutscher Röntgenkongreß 1963: Strahlentherapie,Sonderband 55A,146-15o (1964)

Sherman, M. and Roshen, N.: Two cases of unexpectedly long survival. J.Bone Jt.Surg.44A,561-565 (1962)

Tudway, R.: Radiotherapy for osteogenic sarcoma. J.Bone Jt.Surg.43B,61-67 (1961)

Virchow, R.: Die krankhaften Geschwülste. Aug.Hirschwald,Berlin (1864/65)

Wang, C. and Schulz, M.: Ewing's sarcoma. A study of 5o cases treated at the Massachusetts General Hospital, 193o-1952 inclusive. New Engl.J.Med.248,571-576 (1953)

Weil, S.: Die primären Knochensarkome. Z.Orthop.89,29-39 (1957)

Weinfeld, M.and Dudley, R.: Osteogenic sarcome. A follow-up study of the 94 cases observed at the Massachusetts General Hospital from 192o to 196o. J.Bone Jt.Surg.44A,269-276 (1962)

Witwicki, T.: Results of treatment of 43 malignant bone tumors by Gruca's biological resection. Excerpta med.(Amst.)Sect.XVI Cancer 9,2 4226 (1961)

Herrn Doz.Dr.D.Schoen danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung dieser Abhandlung.

Herrn Prof.Dr.R.Bauer danke ich für die Erlaubnis, das Krankengut des Medizinischen Strahleninstitutes der Universität Tübingen auszuwerten.

Lebenslauf

Am 29.10.1937 wurde ich, Walter Hayn, als Sohn des damaligen Bankleiters Franz Hayn und seiner Ehefrau Emilie in Pohrlitz, Südmähren, geboren. Im April 1945 flüchtete ich mit meinen Eltern nach Pfarrkirchen, Niederbayern. Von dort übersiedelten wir im November 1954 nach Schwäbisch Hall, wo ich am Gymnasium bei St. Michael im Februar 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1958 begann ich in Tübingen mit dem Studium der Medizin. Im Anschluß an das zweite vorklinische Semester legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, nach weiteren drei Semestern die ärztliche Vorprüfung und am 29. Juni 1964 beendete ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen. Die Prüfungen legte ich alle an der Universität Tübingen ab.

Im September 1964 erhielt ich von Herrn Doz.Dr.Schoen das Thema der vorliegenden Doktorarbeit.

Vom 1.12.1964 bis 30.4.1965 war ich im Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen als Medizinalassistent tätig.

Foto-Druck: Frau Elly HUTH, Tübingen